

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/101422 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05228

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Mai 2003 (19.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 24 086.8 31. Mai 2002 (31.05.2002) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MERTIN, Dirk** [DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE). **EDINGLOH, Markus** [DE/DE]; Friedenberger Str. 6, 51379 Leverkusen (DE). **DAUBE, Gert** [DE/DE]; Eschenweg 12, 51766 Engelskirchen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION, CONTAINING ION-EXCHANGE RESINS LOADED WITH ACTIVE INGREDIENTS AND INTRINSICALLY VISCOUS GELLING AGENTS AS THICKENING AGENTS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN ANWENDUNG ENTHALTEND WIRKSTOFF-BELADENE IONENAUSCHERHARZE SOWIE STRUKTURVISKOSE GELBILDNER ALS VERDICKER

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical preparations for oral administration, said preparations containing at least one active ingredient which is bound to an ion exchanger. The inventive preparations also contain an intrinsically viscous gelling agent as a thickening agent in order to improve their physical stability and acceptance, especially by animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.



WO 03/101422 A2

Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung enthaltend wirkstoffbeladene Ionentauscherharze sowie strukturviskose Gelbildner als Verdicker

5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.

10

Es ist seit langem bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um beispielsweise Wirkstoffe mit ausgeprägtem Eigengeruch besser anwendbar zu machen (CH 383552). Es ist auch bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um eine gleichmäßige Freigabe des Wirkstoffes über eine längere Zeit zu beeinflussen (DE 3 028 082). Es ist ferner bekannt, anthelminthische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um den Geschmack der Wirkstoffe zu beeinflussen (DE 3 028 082). Durch die Bindung an Ionentauscherharze kann auch der bittere Geschmack von Chinolon-Antibiotika maskiert werden, so dass eine Applikation bei Tieren ermöglicht wird (EP-A-295 495).

20

In der vorgenannten Schrift werden Formulierungen von bitter schmeckenden Chinoloncarbonsäurederivaten, die an Ionentauscherharze gebunden werden, sowie deren Herstellung beschrieben. Als Ionentauscherharze kommen schwach saure kationische Typen in Frage, wobei deren Matrix gelförmig bzw. makroporös sein kann. Als Basismonomere für die Ionentauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Seitenketten zu Kationentauscherharzen funktionalisiert werden können. Die Ionentauscher sind unter den Handelsnamen Lewatit[®], Amberlite[®], Purolite[®] oder Dowex[®] bekannt. Entsprechende Formulierungen sind in der Veterinärmedizin als Fütterungsarzneimittel für Schweine beschrieben.

25

30

Die oft ungünstige Oberflächenstruktur von Ionentauschern führt in flüssigen Suspensionen häufig zu einer starken Verbackung des Bodensatzes nach Sedimentation der Partikel.

5 Unsere Patentanmeldung WO 03/007995 beschreibt die Stabilisierung derartiger Ionentauscher durch Mahlung, so dass mindestens 90 % der Partikel kleiner als 50 µm sind. Vermutlich durch Abrundung der unregelmäßigen Oberfläche lassen sich dann die gebildeten Sedimente leicht wieder aufschütteln. Derartige Mahlprozesse sind jedoch sehr aufwändig und verteuern die Herstellung entsprechender
10 Zubereitungen deutlich.

Bekannt ist ferner, pharmazeutische Zubereitungen durch Einsatz von Gelbildnern (z.B. Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose) soweit zu verfestigen, dass keine Sedimentation mehr auftreten kann. Allerdings fließen derartige halbfeste Zubereitungen nicht mehr unter ihrer eigenen
15 Gewichtskraft. Flüssige Arzneiformen lassen sich hiermit nur schwierig realisieren.

Es ist ferner bekannt, dass flüssige, wässrige Suspensionen von Ionentauscherharzen mit strukturviskosen Gelbildnern (z.B. Polyacrylsäure, Xanthan, Traganth, Nacarmboxymethylcellulose, Bentonit) stabilisiert werden können. So beschreiben US
20 6 146 622 und US 2 002 035 154 mit Polyacrylsäure (Carbopol 974 P) oder Xanthan stabilisierte Suspensionen eines Kationentauschers in Wasser. US 5 612 026 beschreibt ein Mixgetränk, welches einen Anionentauscher und Xanthan enthält. Balkus et al. (Langmuir, 12, 6277-6281 (1996)) publizierten die Stabilisierung von
25 Gadolinium-haltigen Hectorit-Suspensionen mit Xanthan. Weitere Beschreibungen wässriger Ionentauschersuspensionen, die mit strukturviskosen Polymeren gegen Sedimentation stabilisiert werden, finden sich in JP 05 279 245, JP 05 279 246, Sprockel et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1275-1287 (1989), EP 139 881, JP 01 071 823, JP 01 071 822 sowie JP 63 230 636. Derartige Suspensionen besitzen im
30 Ruhezustand eine hohe Viskosität, wodurch eine Sedimentation der suspendierten

- 3 -

Ionentauscherpartikel verhindert wird. Unter Krafteinwirkung verflüssigt sich das System und kann somit leicht gepumpt oder gespritzt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Suspensionen eines wirkstoff-
5 beladenen Ionentauschers, die mit einem strukturviskosen Polymer verdickt wurden, ein besonders gutes Mundgefühl aufweisen und nach oraler Gabe sehr gut akzeptiert und vertragen werden. Solche Suspensionen sind weiterhin stabil gegen Sedimentation der festen Bestandteile und haben vorteilhafte Fließeigenschaften, die bei einem Mittel zur oralen Gabe wünschenswert sind. Nach Aufnahme in den Magen
10 wird der pharmazeutische Wirkstoff rasch vom Ionentauscher abgelöst. Das pharmakokinetische Profil ist daher gegenüber ungebundenem Wirkstoff nur unwesentlich verändert.

Die Erfindung betrifft daher:

15

- Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen oder mehrere an einen Ionentauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der beladene Ionentauscher in einem Trägermedium dispergiert ist, welches mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthält.

20

- Die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die mit Wirkstoffen beladene Ionentauscher sowie mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthalten, insbesondere in der Veterinärmedizin.

25

Als strukturviskose Gelbildner können beispielsweise Mikrokristalline Cellulose, Celluloseether (Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Na-carboxymethylcellulose), Xanthan, Traganth, Guarmehl, Gummi arabicum, Stärke und Stärkederivate wie Na-carboxylmethylstärke, Gelatine, hochdisperses Siliziumdioxid (z.B. Aerosil), Polyacrylsäure, Aluminiumstearat oder Bentonit verwendet werden. Es ist auch möglich, die genannten Gelbildner miteinander zu kombinieren.

30

Hochdisperses Siliziumdioxid findet bevorzugt Verwendung bei der Verdickung nicht-wässriger Trägerflüssigkeiten. Für die Verdickung wässriger Trägerflüssigkeiten werden bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Xanthan, Polyacrylsäure und Bentonit oder Mischungen der genannten Gelbildner verwendet. Besonders bevorzugt ist dabei die Verwendung von mikrokristalliner Cellulose, Carboxymethylcellulose-Na, Xanthan, Polyacrylsäure und Bentonit.

Die Ionenaustauscherharze können beispielsweise eine gelförmige oder makroporöse Matrix aufweisen. Als Basismonomere für die Ionenaustauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Funktionalisierung zu Ionenaustauscherharzen umgewandelt werden können. Als Monomere seien beispielsweise (Meth)-acrylsäureester, (Meth)-acrylnitril sowie Styrol-Abkömmlinge genannt. Als weitere Comonomere werden zur Herstellung der Basispolymere Polyvinylverbindungen wie beispielsweise Divinylbenzol, Ethylenglykoldimethacrylat oder Methylenbisacrylamid eingesetzt. Auch Kondensationsharze, die zu Ionenaustauschern führen, sind geeignet, beispielsweise Phenol-Formaldehyd-Harze mit entsprechenden funktionellen Gruppen.

Die verwendbaren Ionenaustauscher sind bekannt. Nähere Angaben zu verschiedenen Ionenaustauschertypen und ihrer Herstellung finden sich beispielsweise in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Release 2001, 6th Edition). Die bevorzugten makroporösen Harze können unterschiedliche Porenvolumen aufweisen. Der Vernetzungsgrad der geeigneten Ionenaustauscherharze sollte bevorzugt bis zu 20 % und besonders bevorzugt bis zu 12 % betragen. Die Kunstharze liegen üblicherweise in Korngrößen von 1 bis 300 µm, bevorzugt von 10 bis 200 µm vor. Handelsübliche Ionenaustauscherharze sind z. B. Lewatit®, Amberlite®, Dowex® und Purolite®.

Zur Bindung basischer bzw. kationischer Wirkstoffe können saure Ionenaustauscher verwendet werden.

- 5 -

Als stark saure Ionenaustauscher werden bevorzugt solche auf Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonsäure-Basis eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- 5 • Amberlite IRP 69: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
 Übliche Partikelgröße: 10-25% > 75 µm, max. 1% > 150 µm, K-Austausch-
 Kapazität: 110 – 135 mg/g entsprechend 2,75 – 3,38 eq/kg
- 10 • Purolite C 100 H MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form,
 Übliche Partikelgröße: max. 1 % > 150 µm, Austauschkapazität: mindestens
 3,2 eq/kg
- Purolite C 100 MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
 entspricht Amberlite IRP 69
- 15 • Lewatit Catalyst K 1481: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form,
 Übliche Partikelgröße: min. 97 % < 30 µm, Austauschkapazität.: 5,0 eq/kg
- Lewasorb SW 12: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
 entspricht ansonsten Lewatit K 1481.

20

Als schwach saure Kationentauscher werden insbesondere solche auf Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer-Basis eingesetzt. Beispiele sind:

- 25 • Amberlite IRP 64: : Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form,
 Übliche Partikelgröße: 15-30 % > 75 µm, max. 1 % > 150 µm, Austausch-
 kapazität: min. 10 eq/kg
- Purolite C 115 K MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der Kalium-
 Form, übliche Partikelgröße max. 1 % > 150 µm

30

- 6 -

- Purolite C 115 H MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, ansonsten wie Purolite C 115 K MR.
- Lewatit CNP 105: makroporöses Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, Austauschkapazität min. 1,4 eq/l.

Zur Bindung saurer bzw. anionischer Wirkstoffe können Anionentauscher verwendet werden.

Als Anionenaustauscher werden bevorzugt Polystyrolharze mit Amin- bzw. Ammonium-Seitengruppen eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- Purolite A 430 MR: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg
- Lewatit MP 500: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität min. 1,1 eq/l
- Lewatit MP 62 WS: Poly(styrol-divinylbenzol)-dimethylamin, Austauschkapazität min. 1,7 eq/l
- Duolite AP143/1093: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg

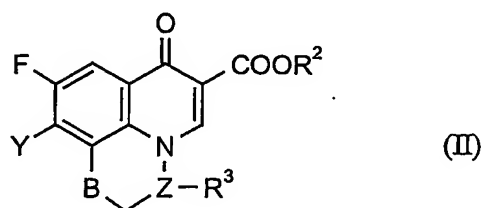
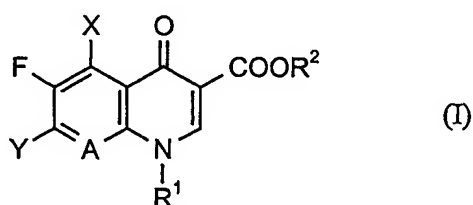
Es können pharmazeutische Wirkstoffe mit einer basischen Funktion, die zu einer Bindung an Kationentauscher in der Lage sind, verwendet werden. Sinnvoll ist dies vor allem bei Arzneistoffen, die unangenehm riechen oder bei oraler Applikation zu einer unangenehmen Geschmacksempfindung führen. Als Beispiele für solche Wirkstoffe seien Chinolon- und verwandte Antibiotika genannt, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin,

- 7 -

Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

5

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):



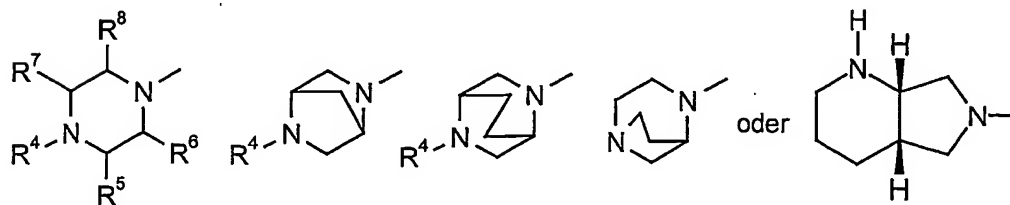
10

in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

15

Y für Reste der Strukturen



20

steht, worin

- 8 -

- R^4 für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,
- 5 R^5 für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,
- R^6 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,
- R^7 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,
- 10 R^8 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,
- sowie
- 15 R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,
- R^2 für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 20 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,
- R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und
- 25 A für Stickstoff, $=CH-$, $=C(\text{Halogen})-$, $=C(OCH_3)-$, $=C(CH_3)-$ oder $=C(CN)$ steht,
- B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes $=NH$ oder $=CH_2$ steht,
- 30 Z für $=CH-$ oder $=N-$ steht,

- 9 -

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

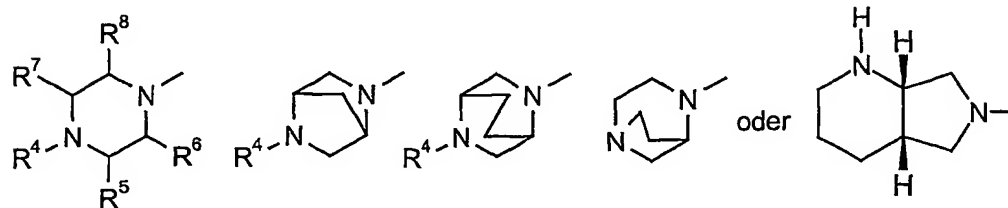
in welcher

10 A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

15 R² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen



20

steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

25

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

- 10 -

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

in welcher

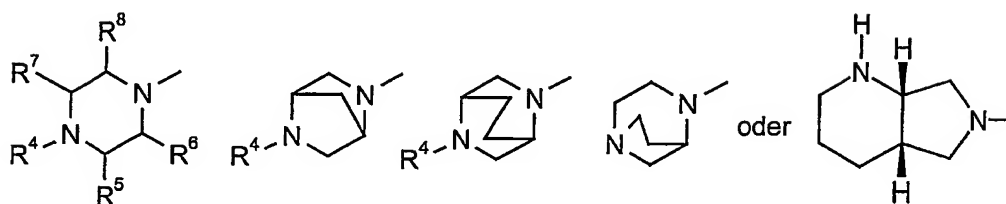
A für =CH- oder =C-CN steht,

10 R¹ für Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen

15



steht, worin

20 R⁴ für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

25

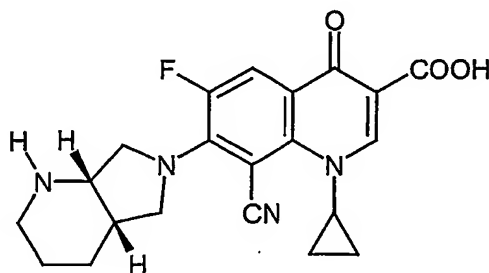
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden.

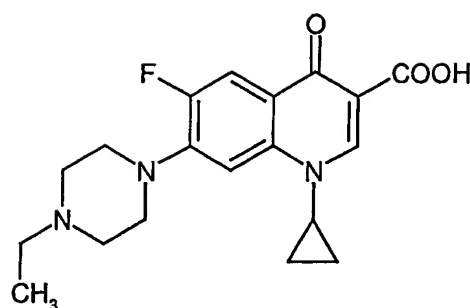
Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure

- 12 -



Darüber hinaus kommen auch andere Wirkstoffe mit einer geeigneten basischen Funktion in Frage, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten genannt sind:

5 US 3 536 713, US 3 714 159, US 3 682 930, US 3 177 252; als konkrete Beispiele seien die folgenden Wirkstoffe genannt: Ampicillin, Amoxicillin, Cephazolin, Cefotiam, Ceftizoxim, Cefotaxim, Cefodizim, Ceftriaxon, Cefprozid, Cefsulodin, Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefpodoximproxetil, Cefetametpivoxil, Cefixim, Cefibuten, Loracarbef, Imipenem, Aztreonam, Streptomycin, Neomycin,

10 Kanamycin, Spectinomycin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Sulfalen, Sulfadoxin, Trimethoprim, Tetroxoprim, Metronidazol, Nimorazol, Tinidazol, Lincomycin, Clindamycin, Vancomycin, Teicoplanin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Rifampicin, Clotrimazol,

15 Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Tioconazol, Fenticonazol, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin, Naftifin, Amorolfen, Flucytosin, Amphotericin B, Nystatin, Chloroquin, Mefloquin, Chinin, Primaquin, Halofantrin, Proguanil, Pyrimethamin, Melarsoprol, Nifurtimox, Pentamidin, Amantadin, Tromantadin, Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin, Didanosin, Zalcitabin, Pyrantel,

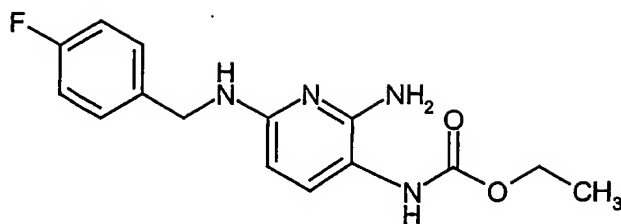
20 Mebendazol, Albendazol, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Pyrvinium, Oxamniquin, Ambroxol, Loperamid, Ketotifen, Metoclopramid, Flupirtin.

Ferner können saure bzw. anionische Wirkstoffe an Anionentauscher gebunden werden. Als konkrete Beispiele seien genannt:

Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acitretin, Adapalen, Alendronsäure, Alprostadil, Amidotrizoesäure, 4-Aminosaliylsäure, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Aztreonam, Baclofen, Benazepril, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bumetanid, Candesartan, Kaliumcanrenoat, Captopril, Carbidopa, Carbocistein, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefamandol, Cefazolin, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftributen, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cerivastatin, Cetirizin, Chenodesoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Clavulansäure, Clodronsäure, Dalteparin-Na, Diclofenac, Dicloxacillin, Dikalium clorazepat, Dinoprost, Enalapril, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Felbinac, Fexofenadin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Fluvastatin, Folsäure, Fosfestrol, Fosfomycin, Fumarsäure, Furosemid, Gabapentin, Gemfibrozil, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrocortison-hydrogensuccinat, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indometacin, Iotalaminsäure, Iotroxinsäure, Ioxaglinsäure, Ketoprofen, Levocabastin, Levodopa, Levothyroxin-Na, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lonazolac, Loracarbef, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Mesna, Metamizol, Methotrexat, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Na-dibunat, Na-iopodat, Na-picosulfat, Nicotinsäure, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicillamin, Perindopril, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin, Piretanid, Pravastatin, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Quinapril, Repaglinid, Reviparin-Na, Risedronsäure, Salicylsäure, Spirapril, Sulfasalazin, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tiludronsäure, Tinzaparin-Na, Trandolapril, Tranexamsäure, Tretinoin, Tryptophan, Ursodesoxycholsäure, Valproinsäure, Vigabatrin, Zanamivir und Zoledronsäure. Weiterhin seien die oben erwähnten Chinoloncarbonsäuren sowie strukturverwandte Antibiotika genannt.

Das vorstehend genannte Analgetikum Flupirtin hat die folgende Strukturformel:

- 14 -



5 Flupirtin kann ebenfalls in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze eingesetzt werden, bevorzugt Salze mit Säuren, wie zum Beispiel das Hydrochlorid oder das Maleat.

10 Die Beladung der Ionentauscherharze mit Wirkstoff erfolgt in Wasser oder polaren organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Alkoholen, wie Propylenglykol oder Ethanol, Glycerol, Ketonen, wie Aceton oder Gemische derselben. Besonders bevorzugt sind Wasser sowie Alkohol-Wasser-Mischungen. Ionentauscher und Wirkstoff werden dabei solange in dem Medium bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur gerührt, bis der Wirkstoff vollständig gebunden ist. Die Beladung des Ionentauschers mit Wirkstoff und die Formulierung der Arzneiform kann auch in einem Schritt erfolgen.

15 Sofern der wirkstoffbeladene Ionentauscher in einem mit Wasser bzw. polaren Lösungsmittel nicht mischbaren, lipophilen Trägermedium dispergiert werden soll, so muss er zunächst vom wässrigen Beladungsmedium getrennt und getrocknet werden. Anschließend kann der beladene Ionetauscher in das Trägermedium eingearbeitet werden. Als lipophiles Trägermedium können beispielsweise fette Öle, Paraffin- oder Silikonöle verwendet werden. Hierbei ist die Verwendung von fetten Ölen, beispielsweise mittelkettige Triglyceride, Sesamöl, Erdnussöl oder Sojaöl bevorzugt.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

- 15 -

5 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

10 Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben. Zu den Nutz- und Zuchtfischen
15 zählen z.B. Karpfen, Aal, Forelle, Weißfisch, Lachs, Brachse, Rotaugen, Rotfeder, Döbel, Seesunge, Scholle, Heilbutt, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), Japanaal (*Anguilla japonica*), Red seabream (*Pagrus major*), Seabass (*Dicentrarchus labrax*), Grey mullet (*Mugilus cephalus*), Pompano, Gilthead seabream (*Sparus auratus*), Tilapia spp., Chichliden-Arten wie z.B. Plagioscion, Channel catfish.
20 Geeignet sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Fischbrut, z.B. Karpfen von 2 bis 4 cm Körperlänge, sowie in der Aalmast.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Hamster, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen.
25

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden bevorzugt oral verabreicht.

30

Für Tiere geeignete Arzneimittelzubereitungen sind z.B. solche, bei denen die Geschmacksverbesserung bei der Aufnahme eine Rolle spielt oder bei denen eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung nach der Applikation angestrebt wird.

- 5 Zur Herstellung von Suspensionen werden die wirkstoffbeladenen Harze in einem flüssigen Trägermedium möglichst homogen verteilt, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von anderen Hilfsstoffen wie Netzmitteln. Mit Hilfe strukturviskoser Gelbildner werden die Suspensionen angedickt. Weitere Hilfsstoffe wie Netzmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Farbstoffe sowie Geschmackstoffe oder
- 10 Aromen können ebenfalls enthalten sein.

- Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten den wirkstoffbeladenen Ionenaustauscher üblicherweise in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht
- 15 der Zubereitung.

- Als Trägerflüssigkeiten seien genannt Wasser, Mischungen aus Wasser und wasser-mischbaren, organischen Lösungsmitteln (z.B. Alkohole wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol) sowie lipophile Trägerflüssigkeiten
- 20 (z.B. fette Öle, Paraffin- oder Silikonöle). In den erfindungsgemäßen Zubereitungen ist die Trägerflüssigkeit in einer für die gewünschte Konsistenz geeigneten Menge enthalten, üblicherweise 10 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 90 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

- 25 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien genannt:

- anionaktive Tenside einschließlich Emulgatoren wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz, Ligninsulfonate oder Dioctylsulfosuccinat

- 17 -

- kationaktive Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Cetyltrimethylammoniumchlorid
- 5 • ampholytische Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin
- nicht ionogene Tenside, einschließlich Emulgatoren, wie polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitan-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Glycerinmono- und -diglyceride, Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxy-
10 ethylen-Fettalkoholether, Alkylphenolpolyglykolether, Polyethylen-Polypropylen-Blockcopolymere.

Das Netzmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-% bezogen auf das
15 Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

Weitere Hilfsstoffe sind z.B.:

- 20 • Konservierungsmittel, wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Propionsäure, Ameisensäure oder deren Salze. Das Konservierungsmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,05 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.
- 25 • Farbstoffe, d.h. alle zur Anwendung am Menschen oder Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können. Farbstoffe sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

30

• Antioxidantien wie z.B. Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherole. Antioxidantien sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

• Geschmacksstoffe oder Aromen sind die üblicherweise bei Arzneimitteln eingesetzten, beispielsweise Vanillin. Geschmacksstoffe oder Aromen sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann es sich um halbfeste (z.B. Pasten) oder flüssige Suspensionen handeln. Die mit einem Rotationsviskosimeter (z.B. Haake Rheometer RS 100) erfassbare Fließgrenze liegt zwischen 0 und 2000 Pa. Die Viskosität bei 300 s^{-1} beträgt zwischen 10 und 5000 mPa*s.

Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um flüssige Suspensionen. Die Fließgrenze liegt zwischen 0 und 100 Pa, vorzugsweise zwischen 5 und 50 Pa. Die Viskosität bei 300 s^{-1} beträgt zwischen 10 und 1000 mPa*s, vorzugsweise zwischen 50 und 500 mPa*s.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zubereitung kann separat oder zusammen mit dem Futter erfolgen.

Zum Futter zählen Einzelfuttermittel pflanzlicher Herkunft wie Heu, Rüben, Getreide, Getreidenebenprodukte, Einzelfuttermittel tierischer Herkunft wie Fleisch, Fette, Milchprodukte, Knochenmehl, Fischprodukte, ferner die Einzelfuttermittel wie Vitamine, Proteine, Aminosäuren, z.B. DL-Methionin, Salze wie Kalk und Kochsalz. Zum Futter zählen auch Ergänzungs-, Fertig- und Mischfuttermittel. Diese enthalten Einzelfuttermittel in einer Zusammensetzung die eine ausgewogene Ernährung hin-

- 19 -

sichtlich der Energie- und Proteinversorgung sowie der Versorgung mit Vitaminen, Mineralsalzen und Spurenelementen sicherstellen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5 0,18 kg Methyl-p-hydroxybenzoat und 0,02 kg Propy-p-hydroxybenzoat werden in
75,0 kg heißem Wasser gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP
Kelco) und 0,3 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren einge-
arbeitet und eine Stunde bei 70°C gerührt. Nach Erkalten werden in dem entstan-
10 denen Sol 6,0 kg Pradofloxacin, 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers
(Amberlite IRP 64) und 1,0 kg Vanillin dispergiert. Der gesamte Ansatz wird
anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige
Suspension.

Beispiel 2

15 Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,2 kg Sahne-Karamel-Aroma statt 1,0 kg
Vanillin verwendet werden.

Beispiel 3

20 0,2 kg Sorbinsäure und 0,02 kg Ascorbinsäure werden in 74,98 kg heißem Wasser
gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) und 0,3 kg Bentonit
(Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und eine Stunde bei 70°C
gerührt. Nach Erkalten werden in dem entstandenen Sol 6,0 kg Pradofloxacin,
25 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers (Amberlite IRP 64) und 0,2 kg eines
Sahne-Karamel-Aromas dispergiert. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit
einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 4

Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,1 kg Vanille-Aroma statt 1,0 kg Vanillin verwendet werden.

5

Beispiel 5

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Propylenglykol gelöst. In diese Lösung wird 0,7 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In
10 einem zweiten Behälter werden 2,5 kg Pradofloxacin, 0,02 kg Ascorbinsäure sowie 0,2 kg eines Vanillearomas in 61,58 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) dispergiert. Unter Verwendung eines hochtourigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Propylenglykol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-
15 Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 6

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Glycerol gelöst. In diese Lösung wird 0,5 kg
20 Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 6,0 kg Pradofloxacin in 48,3 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) sowie 5,0 kg eines Fleischaromas dispergiert. Unter Verwendung eines hochtourigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Glycerol-Dispersion eingearbeitet.
25 Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 7

30 5,00 kg Enrofloxacin und 20,00 kg Purolite C 100 H MR werden in 80,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert und über mindestens 8 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Nach Sedimentation wird der Überstand abgelassen. Der Rückstand wird mit einem Filtertrockner bei 75°C getrocknet. Dazu parallel werden 0,384 kg Sorbinsäure in 146,496 kg heißem Wasser gelöst. In einem zweiten Behälter werden 0,96 kg Polyacrylsäure (Carbopol 974P, BFGoodrich) in 19,20 kg Glycerol dispergiert. 24,00 kg des getrockneten, beladenen Ionentauschers werden darin suspendiert.

Beispiel 8

5,00 kg Pradofloxacin und 20,00 kg Purolite C 115 HMR werden in 75,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert. Anschließend werden 0,25 kg Benzoesäure und 0,5 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und 1 Stunde auf 70°C erhitzt, so dass eine flüssige Suspension entsteht.

Beispiel 9

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Propylenglykol gelöst. In diese Lösung werden 2,25 kg einer Mischung aus Mikrokristalliner Cellulose und Na-carboxymethylcellulose (Avicel CL 611, FMC) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 6,0 kg Pradofloxacin, 0,02 kg Ascorbinsäure sowie 0,2 kg eines Vanillearomas in 54,35 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 18,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) dispergiert. Unter Verwendung eines hochtourigen Rührers wird in diese Suspension die Gelbildner/Propylenglykol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 10

6,0 kg Pradofloxacin werden zusammen mit 18,0 kg Amberlite IRP 64 über 16 h in 72 kg Wasser gerührt. Nach Absetzen der suspendierten Partikel wird der Überstand abgegossen und der Rückstand bei 70°C getrocknet. Dieser wirkstoffbeladene Ionentauscher wird zusammen mit 1,0 kg Vanillin in 72,0 kg Mittelkettigen Triglyceriden (Miglyol 812) dispergiert. Nach Zugabe von 3,0 kg hochdispersem Siliziumdioxid

(Aerosil 200) wird der Ansatz mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 11

5

2,50 kg Flupirtin und 7,50 kg Amberlite IRP 69 werden in 40,00 kg Ethanol 50 % (V/V) suspendiert und über mindestens 12 Stunden bei 40°C gerührt. Die Suspension wird in einen Filtertrockner überführt, filtriert und bei 60°C getrocknet. Der beladene Ionentauscher und 0,80 kg Carboxymethylcellulose-Na (Blanose 7M31CF, Hercules) werden anschließend in 29,20 kg gereinigtem Wasser unter starkem Rühren dispergiert. Es resultiert eine flüssige Suspension.

Beispiel 12

15 3,0 kg Flupirtinmaleat werden zusammen mit 12,0 kg Purolite C115 KMR in 60,0 kg Wasser über 16 h gerührt. Nach Filtration wird der Rückstand bei 70°C getrocknet. In einem zweiten Ansatzgefäß werden 0,5 kg Sorbinsäure in 82,24 kg Mittelkettigen Triglyceriden (Miglyol 812) gelöst. Darin werden 0,25 kg Karamelaroma, 0,01 kg Eisenoxid rot und der wirkstoffbeladene Ionentauscher mit einem Rotor-Stator
20 homogen dispergiert. Unter intensivem Rühren werden 2,0 kg hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200) zugegeben und mit einem Rotor-Stator dispergiert. Es resultiert eine flüssige Suspension.

Beispiel 13

25

3,0 kg Flupirtinmaleat, 12,0 kg Purolite C115 KMR, 0,25 kg Karamelaroma und 0,01 kg Eisenoxid rot werden in 62,14 kg Wasser mit einem Rotor-Stator homogen dispergiert. Anschließend wird der Ansatz 16 h gerührt. In einem zweiten Gefäß werden 0,1 kg Sorbinsäure in 20,0 kg Propylenglykol gelöst und darin 2,5 kg einer
30 Mischung aus mikrokristalliner Cellulose und Na-carboxymethylcellulose (Avicel CL 611) dispergiert. Diese Suspension wird unter intensivem Rühren in die wirkstoff-

haltige Suspension gegeben und mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Biologisches Beispiel

5

Palatabilitäts-Test

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen zeichnen sich aufgrund ihres guten Mundgefühls, welches auch auf die besondere Konsistenz zurückzuführen ist, durch eine ausgezeichnete Palatabilität, z. B. bei Katzen, aus. Die folgende Tabelle 1 fasst die Ergebnisse eines entsprechenden Tests an Katzen zusammen:

10

Beispiel	1	2	3	4	10	Referenz
Palatabilitäts-score	3,5	3,4	3,5	3,4	3,3	3,5
Speicheln nach Applikation	0 %	0 %	0 %	5,5 %	11,1 %	0 %

Tabelle 1: Palatabilität erfindungsgemäßer Beispiele 1 – 4, 10 bei Katzen im

15

Vergleich zu einer gut palatablen Referenzformulierung (nutri-plus Cat, virbac Tierarzneimittel, Bad Oldesloe), n = 36,

Score: 1 = unakzeptabel, 2 = schwierige Applikation, 3 = mäßige

Abwehr, 4 = leicht zu applizieren, 5 = sehr leicht zu applizieren

Zusammensetzung der Beispiele: s.o.

20

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen oder mehrere an einen Ionenaustauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der be-
5 ladene Ionenaustauscher in einem Trägermedium enthaltend einen oder mehrere strukturviskose Gelbildner dispergiert ist.
2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als strukturviskosen Gelbildner Polyacrylsäure, Xanthan, mikro-
10 kristalline Cellulose, Celluloseether, Bentonit, hochdisperses Siliziumdioxid oder eine Mischung der genannten Gelbildner enthält.
3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ionenaustauscher ein saurer Ionenaustauscher ist.
15
4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermedium Wasser enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff ein Chinolon-Antibio-
20 tikum ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Pradofloxacin ist.
25
7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Enrofloxacin ist.
8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Flupirtin ist.
30

- 26 -

9. Verwendung pharmazeutischer Zubereitungen gemäß Anspruch 1 zur oralen Applikation.
 10. Verwendung strukturviskoser Gelbildner zur Verbesserung der Eigenschaften flüssiger Suspensionen zum Einsatz als oral applizierbare Arzneimittel für Tiere.
- 5